

BEST AVAILABLE COPY

9490-128



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03293084.4

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Anmeldung Nr:
Application no.: 03293084.4
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 10.12.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
92415 Courbevoie Cédex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et ses sels pharmaceutiquement
acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

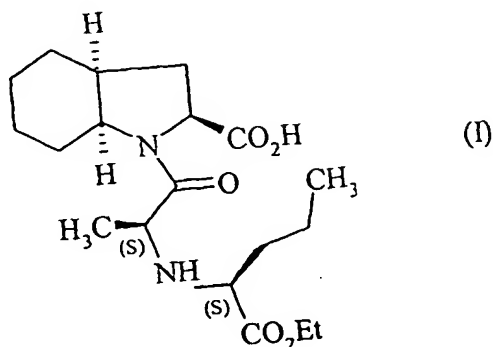
Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/États contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

La présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement, et surtout avec une excellente pureté.

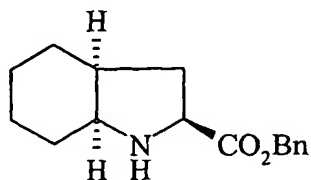
Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine en présence de dicyclohexylcarbodiimide, suivie

de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

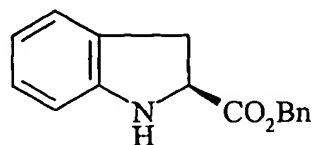
Ce procédé présente des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du perindopril qui utilise d'autres
5 agents de couplage.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIa) ou (IIb) :



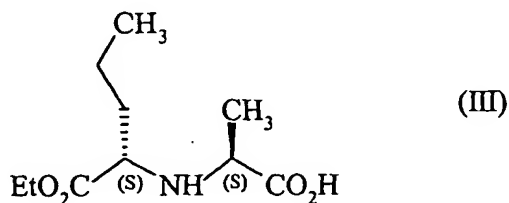
(IIa)



(IIb)

ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIa) ou (IIb) avec un acide minéral ou organique,

10 avec le composé de formule (III) :



(III)

en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,

15 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,

(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,

20 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphthalimide,

- dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide,
dicyclohexylcarbodiimide / 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphthalimide,
- 5 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
- 10 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
- 15 N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine,
O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylénamino]-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
- 20 tétrafluoroborate / 1-hydroxybenzotriazole,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate / N-méthylmorpholine,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate / collidine,
- 25 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate / 1-hydroxy-
benzotriazole,
O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate,
- 30 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate / 1-hydroxy-benzotriazole,
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,
O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,
O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
5 anhydride propanephosphonique,
imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,
et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

en présence éventuelle d'une base,
pour conduire après hydrogénation catalytique en présence de palladium au perindopril de
10 formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement
acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

Lorsqu'on part du composé de formule (IIa), l'hydrogénation catalytique est
préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

Lorsqu'on part du composé de formule (IIb), l'hydrogénation catalytique est
15 préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

Exemple 1 : *(2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-
propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle :*

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate de l'ester
20 benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique, 65 ml de
triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante,
100 g de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, et 175 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate. Le mélange hétérogène est ensuite
porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.
25 Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Exemple 2 : Acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique :

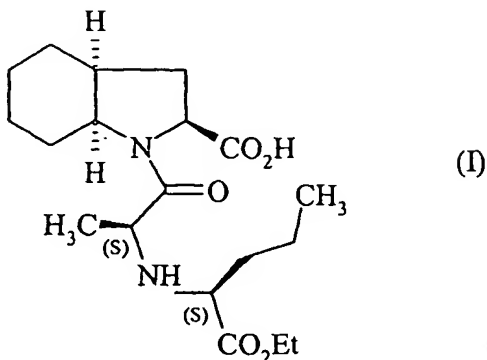
Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5%
5 en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.
Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement
10 de 94%.

Exemple 3 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique :

Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l
15 d'acétate d'éthyle, puis 44 g de tert-butylamine et 400 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés.
La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.
Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour
20 conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

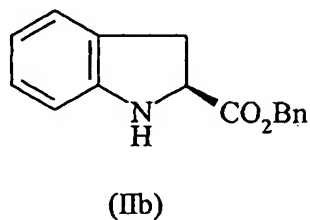
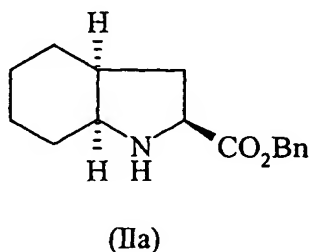
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I)



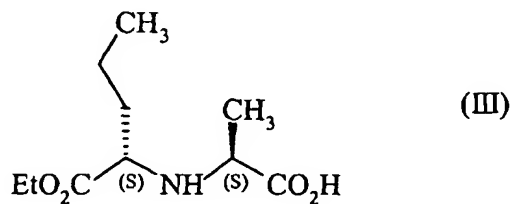
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction

5 l'ester benzylique de formule (IIa) ou (IIb) :



ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIa) ou (IIb) avec un acide minéral ou organique,

avec le composé de formule (III) :



10 en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-
 oxo-1,2,3-benzotriazine,
 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphtalimide,
 5 dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide,
 dicyclohexylcarbodiimide / 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphtalimide,
 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
 10 O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
 benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
 benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
 15 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
 chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
 chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
 chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
 N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine,
 20 O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylènamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
 tétrafluoroborate,
 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
 tétrafluoroborate / 1-hydroxybenzotriazole,
 25 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
 tétrafluoroborate / N-méthylmorpholine,
 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
 tétrafluoroborate / collidine,
 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
 30 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate / 1-hydroxy-
 benzotriazole,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,

5 O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

10 anhydride propanephosphonique,

imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,

et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

en présence éventuelle de base,

pour conduire après hydrogénation catalytique en présence de palladium au perindopril de

15 formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement
acceptable.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de
tert-butylamine.

20 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule
(IIa).

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule
(IIb).

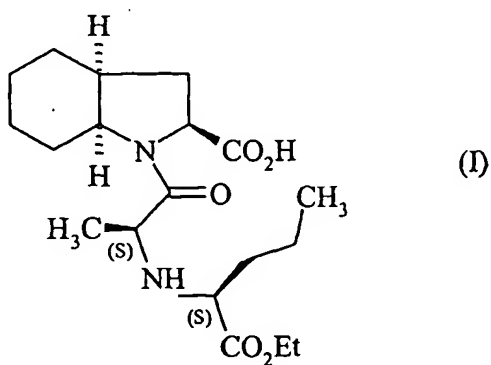
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est
effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

25 6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est
effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.